

Multipel myeloom (MM) in Nederland, 2014

Landelijk rapport Hemato-oncologieregister
van de Nederlandse Kankerregistratie

januari 2017

Landelijk rapport Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

Auteurs

Naam	Functie(s)	Affiliatie
Dr. A.G. Dinmohamed	Postdoctoraal onderzoeker	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. M. Brink	Postdoctoraal onderzoeker	Integraal Kankercentrum Nederland
C.H. Korf - van Vliet	Adviseur oncologische zorg en secretaris team hemato-oncologie	Integraal Kankercentrum Nederland
Dr. M.C. Cardous - Ubbink	Adviseur registratie en onderzoek	Integraal Kankercentrum Nederland
Prof. dr. P. Sonneveld	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON MM werkgroep	Erasmus MC Kanker Instituut
Prof. dr. S. Zweegman	Internist-hematoloog en vicevoorzitter HOVON MM werkgroep	Vrije Universiteit Medisch Centrum
Prof. dr. N.M.A. Blijlevens	Internist-hematoloog en voorzitter NVvH	Radboudumc
Prof. dr. J.J. Cornelissen	Internist-hematoloog en voorzitter HOVON	Erasmus MC Kanker Instituut
Prof. dr. C.A. Uyl - de Groot	Wetenschappelijk onderzoeker	instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
Dr. H.M. Blommestein	Wetenschappelijk onderzoeker	instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam
Drs. J. de Jong	Belangenbehartiger	Hematon
M. de Ruijter	Verpleegkundig specialist hematologie i.o. en voorzitter SIG hematologie	Spaarne Gasthuis Hoofddorp
Dr. O. Visser	Directeur Registratie	Integraal Kankercentrum Nederland

Inhoudsopgave

1	Inleiding	7
1.1	Achtergrond	7
1.1.1	Additionele achtergrondinformatie	7
1.2	Doelstelling van het landelijk rapport	7
2	Methoden	9
2.1	De Nederlandse Kankerregistratie	9
2.1.1	Het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie	9
2.2	Patiëntselectie	9
2.2.1	Definitie van multipel myeloom	10
2.2.2	Regio-indeling	10
2.3	Statistische methoden	11
2.3.1	Incidentie	11
2.3.2	Beschrijvende statistiek	11
2.4	Disclaimer	11
3	Epidemiologie	12
3.1	Incidentie	12
3.2	Incidentie naar regio van diagnose	13
4	Diagnostiek	15
4.1	Verdeling van het type multipel myeloom	15
4.1.1	MGUS	15
4.2	Beenmergonderzoek	15
4.3	Myeloom-gerelateerde orgaanschade (CRAB-criteria)	16
4.4	Stadiumverdeling volgens ISS	16
4.5	Cytogenetisch onderzoek	17
4.6	Andere diagnostische bevindingen	18
4.6.1	WHO-score	18
5	Primaire behandeling van symptomatisch multipel myeloom	19
5.1	Primaire behandeling	19
5.2	Type chemotherapie	20
5.2.1	Tijd van diagnose tot chemotherapie	20
5.3	Autologe stamceltransplantatie	20
5.4	Best behaalde respons	21
5.4.1	Autologe stamceltransplantatie	22
5.5	Studiedeelname	22
6	Nabeschouwing	24
6.1	Vervolg	25
7	Lijst met afkortingen	26
8	Referenties	27
	Bijlagen	28
B1	Regio-indeling	29
B2	Best behaalde respons	31



1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Het multipel myeloom, in de volksmond beter bekend als de ziekte van Kahler, is een kanker die uitgaat van plasmacellen.¹ Het is een relatief zeldzame vorm van kanker die verantwoordelijk is voor ongeveer 1% van alle kwaadaardige aandoeningen en circa 13% van alle hematologische maligniteiten. In Nederland wordt de diagnose multipel myeloom momenteel jaarlijks bij ongeveer 1.100 patiënten gesteld. Dit komt overeen met zes tot zeven nieuwe gevallen per 100.000 inwoners per jaar. Multipel myeloom is een ziekte die vooral mannen en oudere volwassenen treft. De mediane leeftijd bij diagnose is ongeveer 70 jaar.

Het ziektebeloop van multipel myeloom is uiterst heterogeen en afhankelijk van verschillende factoren, zoals leeftijd, comorbiditeit en uitgebreidheid van de ziekte. De hoeksteen van behandeling van patiënten met multipel myeloom berustte, voor het aanbreken van het derde millennium, op therapie met melfalan en prednison (MP), al dan niet ondersteund met een autologe stamceltransplantatie.²⁻⁴ De komst van de middelen thalidomide⁵, bortezomib^{6,7} en lenalidomide^{8,9} heeft in het afgelopen decennium voor een paradigmaverschuiving gezorgd bij de behandeling van patiënten met multipel myeloom. De introductie van deze middelen ging echter ook gepaard met hogere kosten.¹⁰ Ondanks sterke verbeteringen op het gebied van behandeling van multipel myeloom, is de ziekte in veel gevallen nog niet te genezen.

1.1.1 Additionele achtergrondinformatie

Meer informatie over het ziektebeeld is te vinden via de websites www.hematon.nl en www.kanker.nl. Hematon is de patiëntenorganisatie voor mensen met bloed- of lymfklierkanker en mensen die een stamceltransplantatie (hebben) ondergaan. Daarnaast is Hematon een aanspreekpunt voor naasten van patiënten en stamceldonoren.

Kanker.nl is een initiatief van KWF Kankerbestrijding, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK). De website biedt een gezamenlijk platform voor mensen die kanker hebben (gehad) en hun naasten waar zij naast betrouwbare, medische en gezondheidsinformatie kunnen vinden, ook ervaringen met lotgenoten kunnen uitwisselen.

Specifieke informatie over de diagnostiek en behandeling van multipel myeloom volgens de vigerende, nationale richtlijn en over experimentele behandelingen (trials) is te vinden op de website van stichting Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland (www.hovon.nl). HOVON houdt zich sinds 1985 bezig met het verbeteren en bevorderen van behandelingen voor volwassen patiënten met kwaadaardige aandoeningen van bloed en lymfeklierweefsel.

1.2 Doelstelling van het landelijk rapport

Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling worden ontwikkeld op basis van resultaten die voortkomen uit gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies ('evidence-based'), opinies van experts ('consensus-based') en observationeel onderzoek. In de richtlijnen wordt vastgelegd wat het belang is van adequate diagnostiek en behandeling die afgestemd is op het individueel risicoprofiel. De laatste richtlijn voor de behandeling van multipel myeloom is in 2012 gepubliceerd, namens de HOVON Myeloom Werkgroep (MWG).¹¹ In 2015 is deze richtlijn herzien vanwege snelle ontwikkelingen op het gebied van behandelingen.¹² Voorts zijn de diagnostische criteria voor multipel myeloom in 2014 geactualiseerd door de Internationale Myeloom Werkgroep (IMWG, 'The International Myeloma Working Group').¹³

Het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) kan als instrument worden gebruikt om te toetsen of richtlijnen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van multipel myeloom in de dagelijkse praktijk worden gevolgd. Het doel van dit landelijk rapport is om inzicht te geven in de geleverde zorg aan patiënten met multipel myeloom. Dit ter bevordering van de kwaliteit van de

diagnostiek en behandeling van multipel myeloom in Nederland. De gegevens in dit rapport bieden inzicht in:

- incidentie en spreiding over Nederland (kankerepidemiologie)
- diagnostische strategieën
- primaire behandeling en de resultaten ervan
- coherentie van beleid en impact van behandeladviezen die door de HOVON-MWG zijn geformuleerd

De beoogde doelgroepen van dit landelijke rapport zijn divers. De beschreven uitkomsten zijn relevant voor zowel professionals binnen de hemato-oncologie (behandelaars, verpleegkundigen, verpleegkundigspecialisten, kwaliteits- en beleidsmedewerkers en bestuurders van ziekenhuizen) als vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties.

2 Methoden

2.1 De Nederlandse Kankerregistratie

Sinds 1989 beschikt Nederland over een landelijk dekkende, oncologische ziektereregistratie (NKR) met betrouwbare, objectieve gegevens over incidentie, prevalentie, primaire behandeling, overleving en sterfte van alle kwaadaardige nieuwvormingen in Nederland. De NKR wordt beheerd door IKNL. De belangrijkste signaleringsbronnen van de NKR zijn het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), de Landelijke Medische Registratie (LMR) en Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ). Met ingang van 1 januari 2014 is de LMR definitief vervangen door de LBZ. De LBZ is in het bijzonder relevant voor de signalering van ziektebeelden zoals chronische lymfatische leukemie, waarbij bloedonderzoek in de huidige praktijk de vaakst gebruikte bron van diagnostiek is. Daardoor is pathologisch anatomisch onderzoek niet per se meer nodig. Ook draagt de LBZ bij aan de signalering van hematologische maligniteiten, waarbij diagnoses enkel bevestigd worden met een beenmergaspiraats. Dit vanwege het feit dat beenmergaspiraats en bloedonderzoek niet opgenomen zijn in PALGA. Op basis van deze signaleringsbronnen wordt de volledigheid van de NKR geschat op ten minste 95%.

Gegevens met betrekking tot de geboortedatum, geslacht, datum van diagnose, stadium, morfologie en primaire behandeling worden op gestandaardiseerde wijze verzameld uit de medische dossiers door gekwalificeerde registratiemedewerkers van IKNL. Zij werken volgens landelijke, uniforme regels die voortkomen uit richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de 'International Association of Cancer Registries' (IACR). Gegevens over de vitale status (leven, dood of emigratie) worden verkregen door jaarlijkse koppelingen met de Gemeentelijke Basisadministratie/Basisregistratie Persoonsgegevens.

2.1.1 Het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie

IKNL registreerde tot het diagnosejaar 2014 geen gedetailleerde informatie over de toegepaste diagnostische en therapeutische strategieën, uitkomsten van diagnostiek (waaronder het risicoprofiel) en behandeling (zoals respons). Vanaf 2009 is ervaring opgedaan met een uitbreiding van de NKR voor hematologische maligniteiten, de zogeheten PHAROS-registratie (acroniem voor 'Population-based HAematological Registry for Observational Studies'). Voor deze registratie zijn in vier regio's (Noord- en Zuid-Holland, Zeeland en Noord-Brabant) naast de standaarddataset van de NKR additionele gegevens verzameld over diagnostiek en behandeling van de belangrijkste hematologische maligniteiten. Het doel van de PHAROS-registratie was gericht op het beter in kaart brengen van de geleverde hemato-oncologische zorg ter bevordering van de kwaliteit en doelmatigheid van deze zorg. De PHAROS-registratie vormde hiermee de basis voor het landelijk dekkende Hemato-oncologieregister binnen de NKR. Dit register is operationeel vanaf 1 oktober 2014 en omvat alle hematologische maligniteiten met een diagnosedatum vanaf 1 januari 2014. In samenwerking met diverse HOVON-werkgroepen is van verschillende hematologische maligniteiten een itemset vastgesteld aan de hand waarvan (met volledig landelijke dekking) specifieke data op een uniforme wijze worden verzameld. De itemsets zijn te raadplegen via de IKNL-website > [Hemato-oncologie](#).

Het Hemato-oncologieregister van de NKR is een instrument om continu uitkomsten te meten en te evalueren over incidentie, diagnostiek, inzet en de uitvoering van behandeling(en), inclusief de uiteindelijke resultaten. Op deze manier kan het Hemato-oncologieregister van de NKR blijvend bijdragen aan de discussie over verdere optimalisatie van de kwaliteit van de hemato-oncologische zorg.

2.2 Patiëntselectie

In dit rapport zijn alle patiënten opgenomen met zowel asymptomatisch als symptomatisch multipel myeloom die in 2014 werden gediagnosticeerd en geïnccludeerd in de NKR. Patiënten met een solitair of extramedullair plasmacytoom werden uitgesloten, omdat bij deze patiënten doorgaans een afwijkende behandelstrategie wordt gevolgd. Bij obductie ontdekte toevallsbevindingen werden eveneens uitgesloten,

hoewel deze niet voorkwamen in de huidige studiepopulatie. Patiënten met alleen een MGUS of AL (primaire) amyloidose maken geen onderdeel uit van de NKR, omdat deze ziektebeelden conform de WHO-classificatie niet tot de oncologische ziekten worden gerekend. Patiënten woonachtig in het buitenland ten tijde van de diagnose worden evenmin opgenomen in de NKR.

2.2.1 Definitie van multipel myeloom

Voor de indeling van verschillende vormen van multipel myeloom zijn criteria opgesteld, die in 2014 zijn aangepast door de IMWG.¹³ In dit rapport is gebruik gemaakt van geactualiseerde, diagnostische criteria van de IMWG.¹³ De diagnostische criteria voor multipel myeloom zijn als volgt:

Symptomatisch multipel myeloom

Klonale beenmergplasmacelpopulatie $\geq 10\%$ of pathologisch bewezen botplasmacytoom of extramedullair plasmacytoom, en

- myeloomgerelateerde orgaanschade (zogenaamde CRAB-criteria), waaronder ten minste:
 - hypercalciëmie: serumcalciumgehalte >0.25 mmol/l (>1 mg/dl) hoger dan de referentiewaarde of >2.75 mmol/l (>11 mg/dl)
 - nierfunctiestoornissen: creatinineklaring <40 ml per min of serumcreatininegehalte >177 μ mol/l (>2 mg/dl)
 - anemie: hemoglobine <6.2 mmol/l
 - botlaesies: een of meer botlaesies op röntgenfoto's (X-skelet), computertomografie (CT)-scan, of positron emissie tomografie (PET)-CT-scan
- of aanwezigheid van één of meer van de volgende biomarkers:
 - percentage klonale beenmerg plasmacelpopulatie $\geq 60\%$
 - 'involved : uninvolved' serum vrije lichte keten ratio ≥ 100
 - meer dan één focale laesie bij beeldvormend onderzoek met magnetische resonantie (MRI-scan)

Asymptomatisch multipel myeloom

- M-proteïne (IgG of IgA) in het serum ≥ 30 g/l, M-proteïne in het urine ≥ 500 mg/24 uur en/of klonale plasmacellen tussen 10% tot 60% in het beenmerg, en
- afwezigheid van CRAB-criteria, amyloidosis, serum vrije lichte keten ratio ≥ 100 of meer dan één focale laesie op MRI

2.2.2 Regio-indeling

In Nederland is de hemato-oncologische zorg en het participeren in hemato-oncologische studies gecentreerd in tien consultverlenende centra (waarvan acht universitaire, medische centra), namelijk:

- Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC)
- Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc)
- Academisch Medisch Centrum (AMC)
- Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)
- Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)
- Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc)
- Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
- Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)
- Medisch Spectrum Twente (MST)
- HagaZiekenhuis

Voor dit rapport zijn de instellingen binnen het zorggebied van het HagaZiekenhuis samengebracht onder de noemer LUMC. Dit heeft twee redenen. Ten eerste worden patiënten binnen het zorggebied van het

HagaZiekenhuis doorverwezen naar het LUMC, indien zij in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie. Ten tweede vanwege de geografische ligging, aangezien zorginstellingen binnen het werkbied van zowel het HagaZiekenhuis als het LUMC in het westen van de provincie Zuid-Holland liggen. In bijlage 1 is de regio-indeling weergegeven met bijbehorende instellingen.

2.3 Statistische methoden

2.3.1 Incidentie

De jaarlijkse incidentiecijfers zijn met behulp van de bevolkingsgegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) berekend als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar. Deze cijfers zijn vervolgens gestandaardiseerd naar leeftijd op basis van de Europese standaardbevolking. De incidentiecijfers zijn tevens gestandaardiseerd voor leeftijdsopbouw om een eerlijke vergelijking te maken tussen regio's met een verschillende leeftijdsopbouw. Niet-gestandaardiseerde incidentiecijfers zouden bijvoorbeeld hoger kunnen vallen als in een regio relatief veel oudere personen wonen (kanker komt meer voor bij ouderen). Om die reden is het gebruikelijk om het incidentiecijfer te standaardiseren voor de leeftijdsopbouw.

Voor dit rapport is gebruik gemaakt van incidentiecijfers die publiek beschikbaar zijn op de website van de NKR (www.cijfersoverkanker.nl). De website werd geraadpleegd in september 2016. Op Cijfers over kanker kunnen data worden bekeken en grafieken worden samengesteld over incidentie, prevalentie, sterfte en overleving afhankelijk van onder andere lokalisatie, geslacht, leeftijd en stadium. Wanneer de website onvoldoende, gedetailleerde informatie verstrekt, biedt IKNL ook cijfers-op-maat aan conform de [procedure 'gegevensaanvragen'](#).

2.3.2 Beschrijvende statistiek

Beschrijvende statistiek en frequenties zijn gebruikt om de resultaten voor dit rapport te analyseren. De volgende spreidingsmaten werden gebruikt om resultaten te presenteren: minimale, mediane en maximale waarde, en de interkwartielafstand. De interkwartielafstand is het verschil tussen het laagste kwartiel (de laagste 25%) en het hoogste kwartiel (de hoogste 25%) van een getallenreeks. Het laagste kwartiel wordt aangeduid met 25% en het hoogste kwartiel met 75%. De mediaan is het midden van de getallenreeks; minimaal en maximaal zijn respectievelijk het laagste en hoogste punt van de getallenreeks. Verschillen in categoriale variabelen werden getoetst met behulp van de Chi-kwadraat toets of de Fisher's exacttoets, en verschillen in het mediaan met behulp van de Kruskal-Wallis test. Het gehanteerde significantieniveau is 0,05, wat wil zeggen dat statistisch significante verschillen worden bereikt wanneer het significantieniveau (*P*-waarde) kleiner is dan 0,05.

2.4 Disclaimer

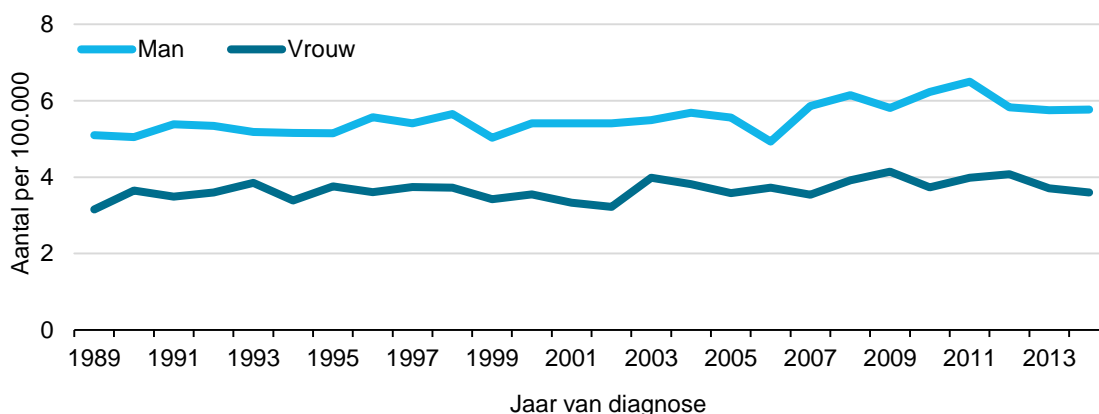
Dit landelijk rapport is met zorg samengesteld op basis van gegevens uit Hemato-oncologieregister van de NKR. De gegevens zijn verzameld in het ziekenhuis via raadpleging van medische dossiers. Indien de verslaglegging in deze dossiers onvolledig was, dan zijn de beschikbare gegevens in de NKR eveneens onvolledig en ontoereikend. Het belangrijkste doel van dit landelijk rapport is om inzicht te geven in diagnostiek en behandeling van nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom in Nederland. Vanwege kleine aantallen in een aantal subgroep analyses konden geen significante verschillen worden aangetoond. Het doel van deze rapportage is om inzicht te geven en waar nodig overleg en discussie te stimuleren bij opvallende resultaten. De gegevens in dit rapport mogen worden gebruikt onder vermelding van: "Bron: Hemato-oncologieregister van de NKR / Dinmohamed AG et al. Multipel myeloom in Nederland, 2014".

3 Epidemiologie

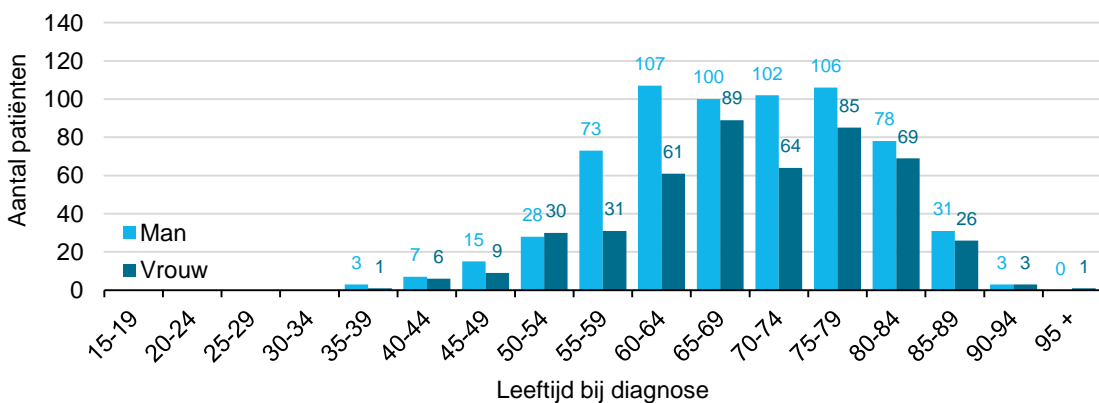
3.1 Incidentie

In 2014 kregen 1.128 mensen in Nederland de diagnose multipel myeloom. De jongste patiënt was 36 jaar, de oudste 96. De mediane leeftijd bij diagnose was 70 jaar; 69 jaar voor mannen en 70 jaar voor vrouwen. De diagnose multipel myeloom werd vaker bij mannen (653; 58%) dan bij vrouwen gesteld (475; 42%). Bijna tweederde van de patiënten was 66 jaar of ouder (64%). Het naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van multipel myeloom was 4,7 per 100.000 personen in 2014. Dit incidentiecijfer is sinds 1989 gestaag gestegen voor zowel mannen als vrouwen (zie *Figuur 3.1*). Voor mannen steeg dit van 5,1 in 1989 naar 5,8 per 100.000 personen in 2014 en voor vrouwen van 3,2 in 1989 naar 3,6 per 100.000 personen in 2014. Dit is toe te schrijven aan de hogere incidentie bij mannen in de leeftijdscategorie 55 jaar of ouder vergeleken met de groep vrouwen in diezelfde leeftijdscategorie (zie *Figuur 3.2*). De leeftijdsspecifieke incidentie bij mannen is het hoogst in de leeftijdsgroep 80-84 jaar (48,3 per 100.000; zie *Figuur 3.3*), terwijl dit bij vrouwen in de leeftijdsgroep 74-79 is (31,1 per 100.000; zie *Figuur 3.3*).

Figuur 3.1 Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfer van multipel myeloom in Nederland naar geslacht en jaar van diagnose, per 100.000 inwoners, 1989-2014. Bron: www.cijfersoverkanker.nl

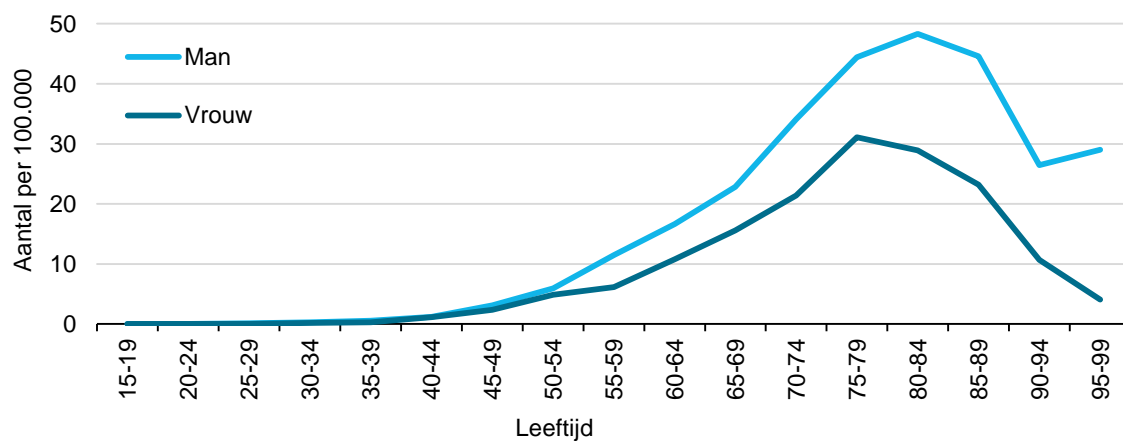


Figuur 3.2 Aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom in Nederland naar geslacht en 5-jaarsleeftijdsgroepen, 2014.



Figuur 3.3

Leeftijdsspecifieke incidentie van multipel myeloom in Nederland naar geslacht en 5-jaarsleeftijdsgroepen, per 100.000 inwoners, 2008-2014. Bron: www.cijferoverkanker.nl



3.2 Incidentie naar regio van diagnose

In Tabel 3.1 is het aantal patiënten met multipel myeloom weergegeven naar regio c.q. zorggebied van diagnose. Het volume varieert per regio, waarbij de regio Erasmus MC het grootste aandeel heeft in Nederland (19%), vanwege het relatief hoge aantal inwoners en ziekenhuizen in deze regio. Er zijn geen statistisch significante verschillen in de mediane leeftijd van patiënten tussen de regio's ($P = 0,285$) en in de leeftijdsverdeling tussen de regio's (zie Figuur 3.4; $P = 0,322$).

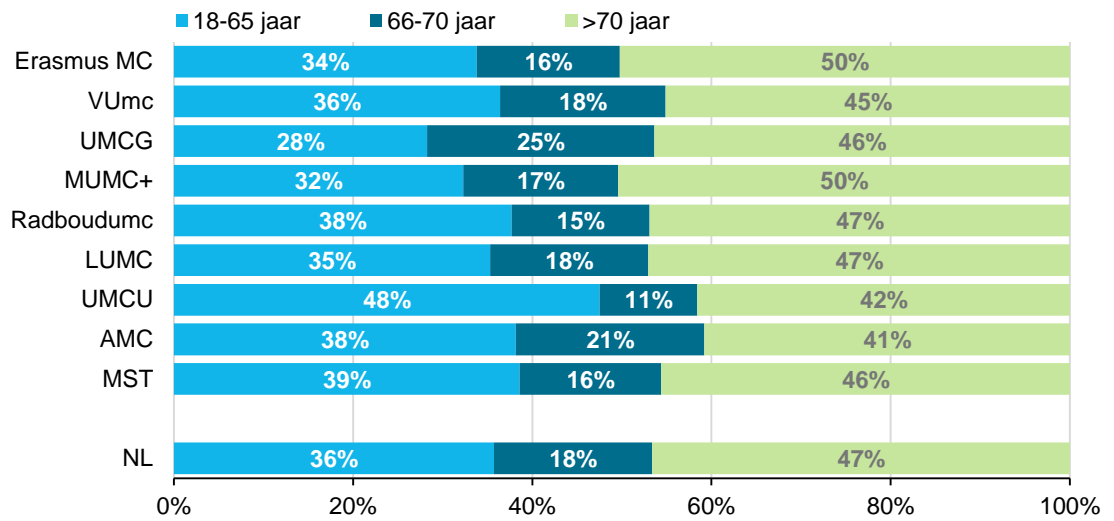
Tabel 3.1

Aantal patiënten met multipel myeloom in Nederland naar regio van diagnose, 2014.

Regio	Aantal	%	Leeftijd				
			Minimum	25%	Mediaan	75%	Maximum
Erasmus MC	213	19%	36	62	71	78	90
VUmc	184	16%	43	62	69	77.5	94
UMCG	138	12%	48	65	70	78	96
Radboudumc	130	12%	37	62	70	79	90
MUMC+	127	11%	44	63	71	79	89
LUMC	102	9%	40	60	68	76	93
UMCU	101	9%	37	58	66	78	87
AMC	76	7%	39	63	67.5	76.5	88
MST	57	5%	45	61	68	77	89
Totaal	1128	100%	36	62	70	78	96

Figuur 3.4

Percentage patiënten met multipel myeloom in Nederland naar regio van en leeftijd bij diagnose, 2014.

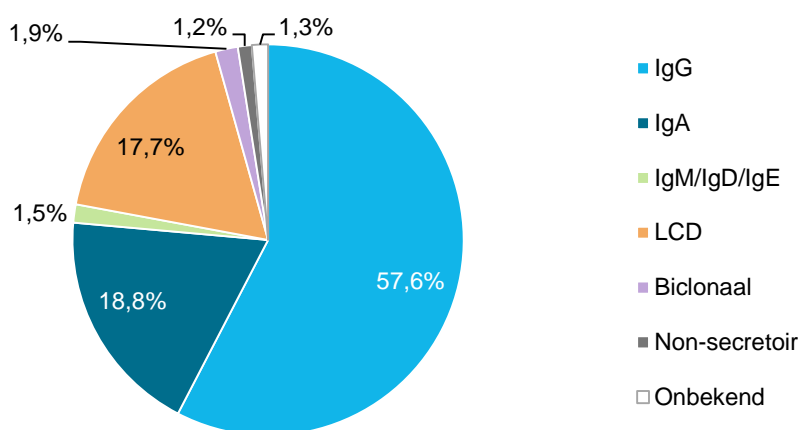


4 Diagnostiek

4.1 Verdeling van het type multipel myeloom

Twaalf procent (n = 139) van de totale incidentie van 1.128 patiënten met multipel myeloom in 2014 werd gediagnosticeerd in de asymptomatische fase. De overige 989 patiënten (88%) vernamen de diagnose in de symptomatische fase (zie *Figuur 4.1*). De verdeling van het isotype van de M-proteïne voor asymptomatisch en symptomatisch multipel myeloom tezamen is weergegeven in *Figuur 4.1*.

Figuur 4.1 Verdeling van het isotype van de M-proteïne in Nederland voor asymptomatisch en symptomatisch multipel myeloom tezamen, 2014.



4.1.1 MGUS

Een MGUS in de voorgeschiedenis werd in het patiëntendossier vermeld bij 108 (10%) van de 1.128 patiënten. In de meeste gevallen was niet bekend of de patiënt een MGUS had in de voorgeschiedenis (62%). In de resterende 29% stond expliciet in het dossier vermeld dat er géén MGUS was in de voorgeschiedenis.

4.2 Beenmergonderzoek

Het beenmergonderzoek ligt ten grondslag voor de diagnosestelling van multipel myeloom en is met name van belang om het percentage plasmacellen in het beenmergmonster te bepalen (zowel in het beenmergbiopsie als het beenmergaspiraats).¹³ In *Tabel 4.1* is het mediane percentage plasmacellen in het beenmerg weergegeven bij patiënten met asymptomatische (20%) en symptomatische multipel myeloom (40%). Het percentage plasmacellen in het beenmerg was onbekend bij 98 (8,7%) van de 1.128 patiënten. Bij 4,3% en 5,8% van de patiënten met respectievelijk een asymptomatisch en symptomatisch multipel myeloom lag het percentage plasmacellen in het beenmerg <10%.

Tabel 4.1 Percentage plasmacellen in het beenmerg bij patiënten met multipel myeloom in Nederland naar het type multipel myeloom, 2014.

Type MM	% plasmacellen in het beenmerg								
	aantal bekend	aantal onbekend	Totaal	% onbekend	Min.	25%	Mediaan	75%	Max.
Asymptomatisch MM	133	6	139	4%	5	14	20	26	58
Symptomatisch MM	896	92	988	9%	0	20	40	65	98

Afkortingen: Min, minimum; Max, maximum; MM, multipel myeloom.

4.3 Myeloom-gerelateerde orgaanschade (CRAB-criteria)

In Tabel 4.2 zijn de componenten van de CRAB-criteria weergegeven die relevant zijn om de door de plasmacellen veroorzaakte orgaanschade te kwantificeren. Het acroniem CRAB staat voor 'Calcium', 'Renal insufficiency', 'Anemia' en 'Bone disease'. De **C** staat voor hypercalcemie (verhoogd calcium ofwel kalkgehalte), de **R** voor nierinsufficiëntie, de **A** voor anemie en de **B** voor botziekte. Voor de diagnose van een symptomatische multipel myeloom essentieel dat er - naast $\geq 10\%$ plasmacellen in het beenmerg, of met een pathologisch bewezen bot of extramedullair plasmacytoom - ook aan ten minste één CRAB-criterium moet worden voldaan.¹³

Tabel 4.2 Verdeling van de componenten van de CRAB-criteria bij patiënten met symptomatische multipel myeloom in Nederland, 2014.

Parameters	Nee		Ja		Onbekend		Totaal
	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	Aantal	% totaal	
Hypercalciëmie*	815	82.4%	144	14.6%	30	3.0%	989
Nierinsufficiëntie†	824	83.3%	158	16.0%	7	0.7%	989
Anemie‡	666	67.3%	321	32.5%	2	0.2%	989
≥ 1 botlaesies	220	22.2%	720	72.8%	49	5.0%	989

* , serum calcium $>2,75$ mmol/L

† , serum creatinine >177 μ mol/L

‡ , hemoglobine $<6,2$ mmol/L

Het hemoglobinegehalte en serumcreatininegehalte is bij minder dan 1% van de incidenties onbekend (zie Tabel 4.2), terwijl dat percentage voor het serumcalciumgehalte en informatie over het aantal botlaesies iets hoger lagen (respectievelijk 3,0% en 5,0%). De meeste patiënten met een symptomatisch multipel myeloom hadden één of meer botlaesies bij diagnose (72,8%), gevolgd door anemie (32,5%), nierinsufficiëntie (16,0%) en hypercalciëmie (14,6%).

4.4 Stadiumverdeling volgens ISS

Het 'International Staging System' (ISS) voor multipel myeloom is wereldwijd het meest gebruikte model om het ziektebeloop van patiënten met symptomatische multipel myeloom te kunnen schatten.¹⁴ Dit systeem gaat uit van twee parameters, namelijk het serum- $\beta 2$ -microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte. Aan de hand van deze parameters kan er onderscheid worden gemaakt in drie risicogroepen, namelijk ISS-stadium 1 tot en met 3. Hoe hoger het stadium, des te ongunstiger het ziektebeloop. Als een van beide gehalten niet is bepaald, kan geen prognose worden gegeven.

De verdeling over de ISS-stadia was als volgt: 193 patiënten (19%) stadium I, 276 (28%) stadium II en 291 (29%) stadium III. Een ISS-stadium kon niet worden berekend voor 229 (23%) van de 989 patiënten met symptomatische multipel myeloom, omdat met name het serum- $\beta 2$ -microglobulinegehalte in 222 (22%) van de 989 patiënten niet was bepaald. Ook bij de overige 1% kon het ISS-stadium niet worden vastgesteld, vanwege een onbepaald serumalbuminegehalte. Verder was het percentage serumalbuminegehalte in 38 (4%) van de 989 patiënten met symptomatische multipel myeloom niet bepaald.

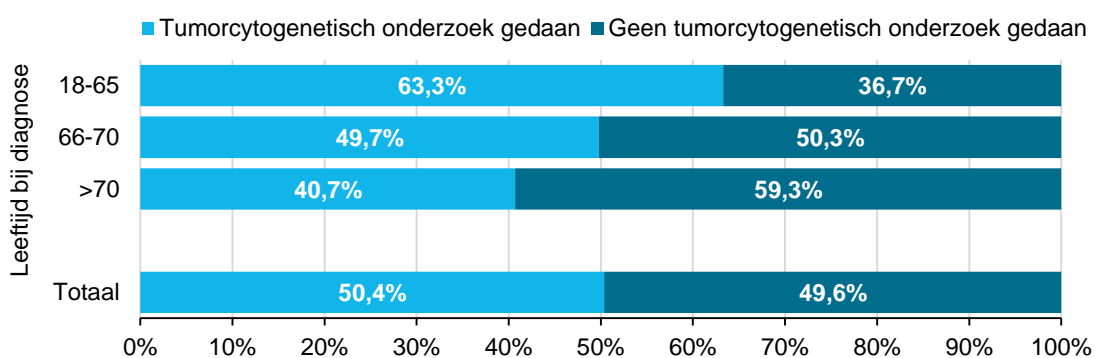
4.5 Cytogenetisch onderzoek

Bij multipel myeloom kunnen chromosoomafwijkingen aanwezig zijn in de plasmacellen. Onderzoek naar deze afwijkingen zijn van prognostisch belang voor patiënten met multipel myeloom. Voor dit rapport is tumorcytogenetisch onderzoek verricht met standaard chromosomenonderzoek (karyotypering) alsmede *fluorescentie in situ hybridisatie* (FISH), een techniek waarbij specifieke chromosoom(delen) worden aangekleurd.

Het cytogenetisch onderzoek is uitgevoerd bij 568 (50,4%) van de 1.128 patiënten met multipel myeloom op het moment van diagnose (zie *Figuur 4.2*). Dat laat een statistisch significante relatie met de leeftijd zien: hoe ouder een patiënt, hoe minder vaak cytogenetisch onderzoek is gedaan ($P < 0,001$; zie *Figuur 4.2*). Ook is cytogenetisch onderzoek minder vaak gedaan bij patiënten met asymptomatisch multipel myeloom ten opzichte van patiënten met symptomatisch multipel myeloom, namelijk bij 85 (61%) van de 139 patiënten *versus* 475 (48%) van de 989 patiënten ($P = 0,004$).

Figuur 4.2

Toepassing van het cytogenetisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose, 2014.



4.6 Andere diagnostische bevindingen

4.6.1 WHO-score

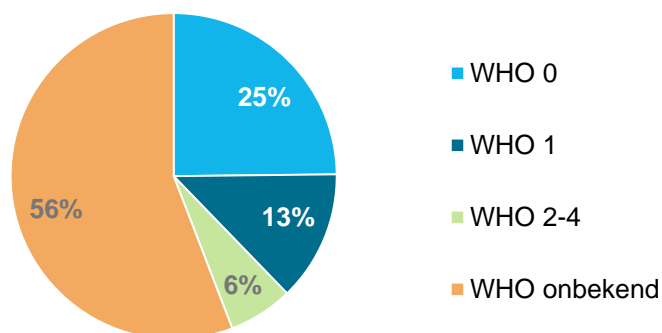
De 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG)-score, ook wel WHO-score genoemd, wordt gebruikt om op een schaal van 0 tot 4 aan te geven hoe het dagelijks functioneren is van een patiënt met kanker:

- WHO 0: normale activiteit, volop actief, min of meer zoals voor de ziekte.
- WHO 1: symptomatisch, maar ambulant; in staat lichte werkzaamheden uit te voeren.
- WHO 2: meer dan 50% van de tijd overdag ambulant, kan voor zichzelf zorgen. Niet in staat te werken.
- WHO 3: meer dan 50% van de tijd overdag in bed of stoel; kan beperkt voor zichzelf zorgen.
- WHO 4: volledig ziek. Kan niet voor zichzelf zorgen. Volledig bedlegerig of zit gehele dag in stoel.

De WHO-score ten tijde van de diagnose was niet terug te vinden in het medisch dossier bij 630 (56%) van de 1.128 patiënten met multipel myeloom (zie *Figuur 4.3*).

Figuur 4.3

Verdeling van de WHO-score bij patiënten met multipel myeloom in Nederland, 2014.



5 Primaire behandeling van symptomatisch multipel myeloom

5.1 Primaire behandeling

De HOVON-MWG adviseert in de behandelrichtlijn (2012) dat de initiële behandeling van patiënten <66 jaar met symptomatisch multipel myeloom moet bestaan uit inductietherapie met een bortezomib-bevattend regime gevolgd door een autologe stamceltransplantatie.¹¹ De standaardinductie bestaat uit bortezomib/cyclofosfamide/dexamethason (VCD) of als alternatief bortezomib/doxorubicine/dexamethason (PAD). Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie, vanwege oudere leeftijd (66 jaar of ouder) of comorbiditeiten, heeft behandeling met melfalan/prednison/bortezomib (MPV) de voorkeur als eerstelijnsbehandeling. Als alternatief kan melfalan/prednison/thalidomide (MPT) of lenalidomide/dexamethason (Rd) worden overwogen. MPT verdient de voorkeur als er een oraal schema gewenst is en Rd indien patiënten bij diagnose reeds graad 3 of 4 polyneuropathie hebben.

In dit rapport heeft de primaire behandeling alleen betrekking op 986 van de 989 patiënten met symptomatisch multipel myeloom. De overige drie patiënten zijn niet geïnccludeerd, omdat er geen informatie over de therapie bekend was. Patiënten met symptomatisch myeloom zijn ingedeeld in drie leeftijdscategorieën, namelijk <66 jaar, 66-70 jaar en >70 jaar. Er is specifiek gekozen voor de leeftijdscategorie 66-70 jaar, omdat de HOVON-MWG in de meest recente behandelrichtlijn (2015) aangeeft dat inductietherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in deze leeftijdscategorie overwogen kan worden.¹² Gegevens in dit rapport ten aanzien van de eerstelijnsbehandeling dienen geïnterpreteerd te worden in de context van de behandelrichtlijn uit 2012, omdat de meest recente behandelrichtlijn (2015) nog niet beschikbaar was voor patiënten met multipel myeloom gediagnosticeerd in 2014.

Een overzicht van de toegepaste eerstelijnsbehandeling bij multipel myeloom naar leeftijd bij diagnose is weergegeven in *Tabel 5.1*.

Tabel 5.1

Aantal patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en het type eerstelijnsbehandeling, 2014.

Behandeling	Leeftijdscategorie						Totaal	
	18-65 jaar		66-70 jaar		>70 jaar		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
VCD	253	(71)	38	(22)	4	(1)	295	(30)
VTD	0	-	0	-	1	(0)	1	(0)
BD	30	(8)	23	(13)	51	(11)	104	(11)
MPV	9	(3)	87	(50)	238	(52)	334	(34)
MPT	0	-	3	(2)	14	(3)	17	(2)
MPR	0	-	0	-	1	(0)	1	(0)
Rd	2	(1)	4	(2)	11	(2)	17	(2)
PAD	30	(8)	4	(2)	0	-	34	(3)
TAD	2	(1)	0	-	0	-	2	(0)
ITD	0	-	0	-	1	(0)	1	(0)
CMP	0	-	2	(1)	1	(0)	3	(0)
TD	0	-	0	-	1	(0)	1	(0)
Melfalan	0	-	0	-	13	(3)	13	(1)
Geen behandeling	30	(8)	14	(8)	119	(26)	163	(17)
Totaal	356	(100)	175	(100)	455	(100)	986	(100)

5.2 Type chemotherapie

De meeste patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kregen VCD (71%), gevolgd door bortezomib/dexamethason (BD; 8%) en PAD (8%). MPV (3%), Rd (1%) en thalidomide/doxorubicine/dexamethason (TAD; 1%) werden nauwelijks gegeven (zie *Tabel 5.1*). Patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar werden anders benaderd dan jongere patiënten met dezelfde diagnose. MPV (50%) domineerde in deze groep, gevolgd door VCD (22%), BD (13%) en PAD (2%; zie *Tabel 5.1*).

Ruim de helft van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie >70 jaar kreeg MPV als chemotherapie. Dit was vergelijkbaar met het percentage MPV bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar (52% versus 50%; zie *Tabel 5.1*). Patiënten in de leeftijdscategorie >70 jaar krijgen echter vaker geen behandeling (26%) dan patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar (8%) en 66-70 jaar (8%) (zie *Tabel 5.1*). De toepassing van BD ligt landelijk op 11%. Intensieve chemotherapie werd slechts bij 5 van de 449 patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie >70 jaar toegepast. Vier patiënten kregen VCD en één patiënt kreeg bortezomib/thalidomide/dexamethason (VTD; zie *Tabel 5.1*).

5.2.1 Tijd van diagnose tot chemotherapie

De tijd vanaf diagnose tot aan de start van de eerstelijnsbehandeling is berekend vanaf de incidentiedatum tot de startdatum van de eerstelijnsbehandeling. De doorlooptijd is berekend voor 823 patiënten met symptomatisch multipel myeloom die werden behandeld met chemotherapie. Patiënten die geen behandeling kregen (n = 163) werden uitgesloten.

Het mediane aantal dagen van incidentiedatum tot de startdatum van de eerstelijnsbehandeling was 16, 17 en 19 dagen voor respectievelijk de leeftijdscategorieën 18-65, 66-70 en >70 jaar. Het mediane aantal dagen varieert significant tussen de leeftijdscategorieën ($P = 0,017$).

5.3 Autologe stamceltransplantatie

In totaal kregen 280 (28%) van de 986 patiënten met symptomatisch multipel myeloom een autologe stamceltransplantatie. De mediane leeftijd bij diagnose was 60 jaar, met een interkwartielafstand van 55 tot 64 jaar. Bij patiënten in de leeftijdscategorie >70 jaar werden er geen autologe stamceltransplantaties toegepast. Een allogene stamceltransplantatie werd slechts bij één patiënt toegepast.

Van de 356 patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kregen 249 patiënten (70%) een autologe stamceltransplantatie. Dat aantal was aanzienlijk lager bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar, namelijk 31 (18%) van de 175 patiënten.

In totaal kregen 238 (96%) van de 249 patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar een autologe stamceltransplantatie na inductietherapie. Inductietherapie werd gedefinieerd als behandeling met VCD, VTD, PAD of TAD. De overige elf patiënten (4%) kregen behandeling na BD. In de leeftijdscategorie 66-70 jaar kregen 27 (87%) van de 31 patiënten een autologe stamceltransplantatie na inductietherapie. De resterende vier patiënten kregen het na BD (n = 2) of Rd (n = 2).

5.4 Best behaalde respons

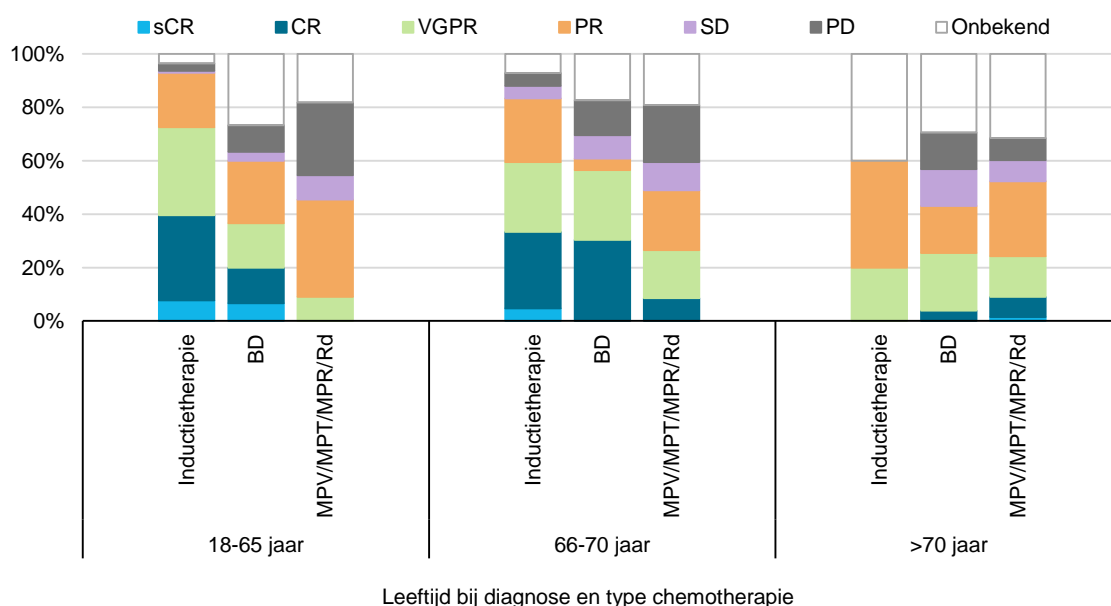
Voor de responsbepaling worden de gemodificeerde responscriteria van de 'European Society for Blood and Marrow Transplantation' (EBMT) gehanteerd,¹⁵ welke zijn aangepast aan de responscriteria van de IMWG.¹⁶ Dit zijn de responsuitkomsten:

- sCR: stringente complete remissie
- CR: complete remissie
- VGPR: zeer goede partiële remissie
- PR: partiële remissie
- SD: stabiele ziekte
- PD: progressieve ziekte

In het Hemato-oncologieregister van de NKR wordt de best behaalde respons van de eerstelijnsbehandeling vastgelegd (zoals vermeld door de arts in het medisch dossier). Voorts moet de responsbepaling uitgaan van de door de IMWG aangepaste EBMT-criteria.¹⁶

In *Figuur 5.1* is het percentage best behaalde respons weergegeven naar leeftijd bij diagnose en het type chemotherapie. Voor die figuur is het type chemotherapie verdeeld in drie groepen op basis van leeftijd-gestuurde behandeling: 1) inductiechemotherapie, 2) BD en 3) MPV/MPT/MPR/Rd. De absolute aantallen met bijbehorende percentages zijn weergegeven in *Tabel 8.1* (zie Bijlage B2). De modaliteiten ixazomib/thalidomide/dexamethason (ITD), carfilzomib/melfalan/prednison (CMP), thalidomide/dexamethason (TD) en melfalan-alleen zijn niet weergegeven vanwege de geringe aantallen. Ruim 80% van de patiënten die inductietherapie kregen in de leeftijdscategorie 18-65 jaar (93% in deze leeftijdscategorie) en 66-70 jaar (83% in deze leeftijdscategorie) had een PR of hoger als best behaalde respons. Van de patiënten in de leeftijdscategorie 18-65, 66-70 en >70 jaar die een behandeling kregen met BD, hadden respectievelijk 60%, 61% en 43% een PR of hoger als best behaalde respons. Van de patiënten in de leeftijdscategorie 66-70 en >70 jaar die met MPV, MPT, MPR of Rd werden behandeld, hadden respectievelijk 49% en 52% een PR of hoger als best behaalde respons.

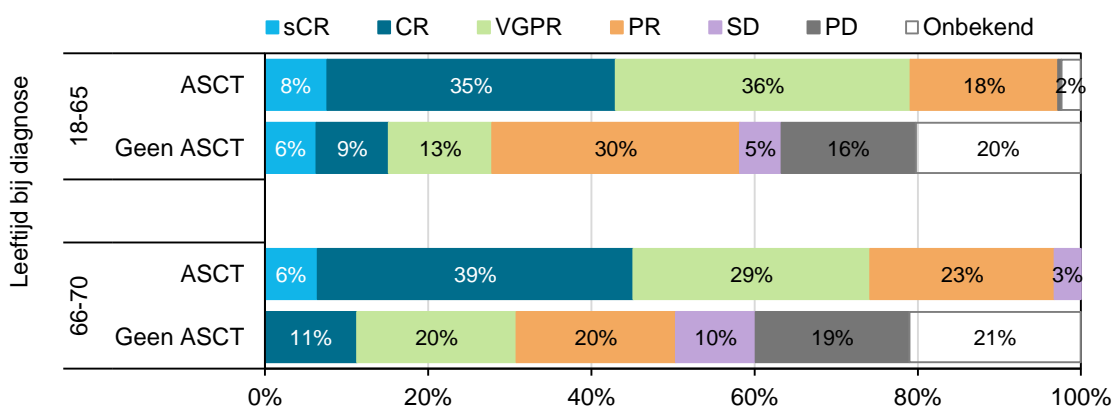
Figuur 5.1 Percentage best behaalde respons op primaire behandeling bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en het type chemotherapie, 2014.



5.4.1 Autologe stamceltransplantatie

In *Figuur 5.2* is een overzicht van de best behaalde respons weergegeven naar de toepassing van autologe stamceltransplantatie en leeftijd bij diagnose. Patiënten die een autologe stamceltransplantatie kregen, hadden bijna allemaal een PR of hoger als best behaalde respons (zie *Figuur 5.2*). Patiënten die geen autologe stamceltransplantatie kregen, hadden in ongeveer de helft van de gevallen een PR of hoger als best behaalde respons (58% in de leeftijdscategorie 18-64 jaar en 51% in de leeftijdscategorie 66-70 jaar; zie *Figuur 5.2*). Er waren geen verschillen wat betreft de responsuitkomsten tussen de twee leeftijdsgroepen.

Figuur 5.2 Percentage best bepaalde respons bij patiënten met symptomatische multipel myeloom in Nederland, naar de toepassing van autologe stamceltransplantatie en leeftijd bij diagnose, 2014.



5.5 Studiedeelname

In het diagnosejaar 2014 waren drie gerandomiseerde, gecontroleerde HOVON-studies beschikbaar voor patiënten met multipel myeloom, namelijk HOVON 95, 123 en 126. Dit zijn allemaal studies met betrekking tot eerstelijnsbehandeling.

- HOVON 95 was beschikbaar voor deelname tot medio april 2014. De gehanteerde leeftijdsgrens was 18 tot en met 65 jaar.
- HOVON 123 staat open voor deelname vanaf medio januari 2014. De leeftijdsgrens voor deelname aan deze trial is 75 jaar of ouder.
- HOVON 126 stond open voor deelname vanaf november 2014, maar is inmiddels gesloten. Deelname was mogelijk voor patiënten van 65 jaar of ouder of patiënten van 65 jaar of jonger die niet in aanmerking kwamen voor een autologe stamceltransplantatie.

Van de 986 patiënten met symptomatisch multipel myeloom van wie informatie beschikbaar was over de eerstelijnsbehandeling, deden slechts 78 patiënten (8%) mee aan een HOVON-studie in 2014. Slechts 30 (8%) van de 356 patiënten met symptomatisch myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar deed mee aan een HOVON-studie, namelijk HOVON 95. Het relatief lage percentage deelnemers hangt samen met het sluiten van HOVON 95 medio april 2014. De opvolger van de HOVON 95 is de HOVON 131. Deze studie is sinds oktober 2015 beschikbaar voor patiënten met multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. Van januari tot en met maart 2014 stond deelname aan HOVON 95 volledig open voor patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. In die periode werden 98 patiënten gediagnosticeerd in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. De studiedeelname in deze specifieke periode komt omgerekend neer op 31%.

De studiedeelname bij patiënten in de leeftijdscategorie 66-74 jaar was erg laag, namelijk 1%. Het lage aantal deelnemers in deze leeftijdscategorie kan deels samenhangen met het beschikbaar komen van HOVON 126 in november 2014, terwijl voor die tijd in het diagnosejaar 2014 geen HOVON-studie beschikbaar was voor deze leeftijdscategorie. Eén patiënt deed mee aan HOVON 126 en één patiënt aan HOVON 95. Hoewel de HOVON 123 sinds januari 2014 beschikbaar is, deden slechts 46 (13%) van de 350 patiënten in de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar mee aan die studie.

6 Nabeschoewing

De gestandaardiseerde incidentie van multipel myeloom is sinds 1989 gestaag gestegen in Nederland. Het is een ziekte die voornamelijk bij mannen en ouderen voorkomt. Onder de 50 jaar is het vóórkomen van multipel myeloom erg zeldzaam.

Stadiëring volgens ISS gaat uit van twee betrekkelijk simpele bepalingen, namelijk het serum- β 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte. Ondanks de perceptie dat het simpele bepalingen zijn, was stadiëring volgens ISS niet mogelijk bij 24% van de patiënten met multipel myeloom. Dit was in vrijwel alle gevallen toe te schrijven aan het niet bepalen van het serum- β 2-microglobulinegehalte. Daarentegen werd het serumalbuminegehalte vaker bepaald dan het serum- β 2-microglobulinegehalte. Uit eerder onderzoek op basis van de PHAROS-MM-registratie (2004-2011) bleek dat het serum- β 2-microglobulinegehalte in 37% patiënten met MM niet werd bepaald.¹⁰ Hoewel stadiëring volgens ISS geen richting geeft aan de therapiekeuze, is het wel belangrijk voor het schatten van de te verwachten prognose.

Het cytogenetisch onderzoek geeft evenmin richting aan de therapiekeuze. Wel is overduidelijk dat bepaalde cytogenetische afwijkingen - zoals t(4;14)(p16;q23), t(14;16)(q32;q23) en del(17p) - prognostisch van belang zijn. In Nederland werd cytogenetisch onderzoek bij slechts de helft van de patiënten met multipel myeloom uitgevoerd. Dat heeft een relatie met de leeftijd: hoe ouder de patiënt, hoe minder vaak cytogenetisch onderzoek plaatsvindt. Recentelijk is het ISS gereviseerd (R-ISS, 'Revised ISS'), en bevat naast het serum- β 2-microglobulinegehalte en het serumalbuminegehalte twee additionele parameters, namelijk lactaat dehydrogenase en de drie bovengenoemde chromosomale afwijkingen.¹⁷ Het R-ISS heeft een beter voorspellend vermogen dan het initiële systeem.¹⁴ In de nabije toekomst zal cytogenetisch onderzoek een prominentere rol hebben in de risicoprofilering van multipel myeloom.

Viervijfde van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 18-65 jaar kreeg inductietherapie als eerstelijnsbehandeling. Van deze groep maakte ongeveer 20% geen gebruik van autologe stamceltransplantatie, omdat zij niet fit genoeg waren om deze behandeling te volgen óf omdat zij afzagen van deze behandeloptie. Patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar werden minder intensief behandeld dan hun jongere tegenhangers. In deze groep kreeg ongeveer 25% inductietherapie. Het is niet opmerkelijk dat patiënten in deze leeftijdscategorie minder intensief werden behandeld ten opzichte van patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar. In de behandelrichtlijn van 2012 wordt namelijk geadviseerd dat MPV, MPT of Rd de voorkeur heeft bij deze leeftijdscategorie. In de behandelrichtlijn van 2015 neemt de HOVON-MWG het standpunt in dat inductietherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie overwogen kan worden bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie 66-70 jaar.¹²

VCD was in 2014 het meest toegepaste inductieschema bij patiënten met symptomatische multipel myeloom tot 70 jaar. Dit is conform de behandelrichtlijn van 2012.¹¹ Slechts een klein aantal patiënten kreeg PAD als inductietherapie. In de behandelrichtlijn van 2012 wordt PAD aangeduid als een alternatief inductieschema.¹¹ Ondanks het gegeven dat het responspercentage tussen VCD en PAD gelijk is, heeft PAD in de behandelrichtlijn van 2015 niet langer de voorkeur,¹² omdat PAD geassocieerd wordt met meer progressieve ziekte en toxiciteit ten opzichte van VCD.¹⁸

In 2014 werd iets meer dan de helft van de patiënten met symptomatisch multipel myeloom in de leeftijdscategorie boven 70 jaar behandeld met MPV. Ongeveer 25% van de patiënten kreeg geen chemotherapeutische behandeling. De reden waarom deze patiënten geen behandeling kregen, is onbekend. Mogelijke verklaringen zijn persoonlijke keuze van de patiënt (of arts), comorbiditeit en WHO

performance status (de laatste factor was in 56% van de gevallen onbekend bij diagnose). De vraag of een aangepast MPV-schema voor (fragiele) patiënten met comorbiditeit haalbaar is, wordt momenteel onderzocht in de HOVON 123.

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT voor 'randomized controlled trial') vormen de basis om innovaties te realiseren op het gebied van diagnostiek en behandeling. Bevindingen die voortkomen uit RCT's (met name gerandomiseerde, gecontroleerde fase-3-studies) worden gebruikt om richtlijnen voor de dagelijkse klinische praktijk te ontwikkelen. De deelname van patiënten met multipel myeloom aan HOVON-studies was laag. Tot 66 jaar werd ongeveer eenderde behandeld in een studie. In de leeftijdscategorie ≥ 75 jaar was de deelname nog lager, namelijk 13%.

6.1 Vervolg

Gegevens over multipel myeloom uit het Hemato-oncologieregister van de NKR worden momenteel op regionaal niveau, na toestemming van de betrokken ziekenhuizen, gerapporteerd binnen regionale hematologische samenwerkingsverbanden in de vorm van regiorapportages. De inhoud wordt vastgesteld door IKNL en een aantal afgevaardigden uit een regionaal hematologisch samenwerkingsverband, zodat de inhoud goed aansluit op specifieke vragen van zorgverleners binnen een regio. Het doel van de regiorapportages is verschillen tussen ziekenhuizen zichtbaar en bespreekbaar te maken met betrekking tot diagnostiek en (uitkomsten van) behandeling, inclusief eventuele regionale verschillen ten opzichte van de resultaten op landelijke niveau. Dit lijkt - in ieder geval op dit moment - de meest effectieve manier van omgaan met NKR-data op regionaal niveau, omdat op deze manier verbeteracties binnen een regio ingezet kunnen worden. Het op deze wijze delen van data heeft een direct effect op de kwaliteitsverbetering van de zorg en als een versterkend neveneffect verdere stimulering van de regionale binding.

Vanwege het nog prille bestaan van het Hemato-oncologieregister van de NKR is het momenteel niet mogelijk om eventuele praktijkvariatie tussen de diverse regio's op relevante wijze te beargumenteren. Daarom is er in dit rapport bewust voor gekozen resultaten ten aanzien van diagnostiek en behandeling niet te stratificeren naar regionaal niveau, om uiteenlopende interpretaties te voorkomen.

In het najaar van 2017 staat een update gepland van dit rapport, waarbij diagnosejaar 2015 wordt vergeleken met diagnosejaar 2014. In deze tweede rapportage zal specifiek aandacht worden geschonken aan de volgende aspecten ten opzichte van diagnosejaar 2014:

- Betere ISS-stadierung bij diagnose, in het bijzonder het bepalen van serum- $\beta 2$ -microglobulinegehalte.
- Meer inzet van cytogenetisch onderzoek bij diagnose voor adequatere prognosticatie, vooral bij patiënten in de leeftijdscategorie < 66 jaar.
- Afname van het gebruik van PAD.
- Toenemende overweging om patiënten in de leeftijdscategorie 66-70 jaar, die in goede klinische conditie verkeren, een autologe stamceltransplantatie na inductietherapie aan te bieden.
- Betere registratie van de WHO-score bij diagnose.
- Toenemende deelname aan klinische studies.

De impact van onderhavig rapport op de zorg voor patiënten met multipel myeloom kan in principe worden bepaald voor patiënten gediagnosticeerd vanaf 27 januari 2017 (de publicatiedatum van dit rapport). Desalniettemin kunnen verbetering (ten opzichte van diagnosejaar 2014) reeds in het diagnosejaar 2015 en 2016 op gang zijn gekomen. Derhalve kan dat dit rapport als een nulmeting worden beschouwd. Deze gegevens mogen gebruikt worden met de vermelding. "Bron: Hemato-oncologieregister van de NKR / Dinmohamed AG et al. Multipel myeloom in Nederland, 2014".

7 Lijst met afkortingen

AMC	Academisch Medisch Centrum
ASCT	Autologe stamceltransplantatie
BD	Bortezomib en dexamethason
CMP	Carfilzomib, melfalan en prednison
CR	Complete remissie
CRAB	'Calcium', 'Renal insufficiency', 'Anemia' en 'Bone disease'.
IACR	'International Association of Cancer Registries'
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
ISS	'International Staging System'
ITD	Ixazomib, thalidomide en dexamethason
LDH	Lactaat dehydrogenase
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
MGUS	Monoklonale gammopathie met onduidelijke betekenis
MP	Melfalan en prednison
MPV	Melfalan, prednison en bortezomib
MPT	Melfalan, prednison en thalidomide
MPR	Melfalan, prednison en lenalidomide
MST	Medisch Spectrum Twente
MUMC+	Maastricht Universitair Medisch Centrum
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
PAD	Bortezomib, doxorubicine en dexamethason
PD	Progressieve ziekte
PR	Partiële remissie
Radboudumc	Radboud Universitair Medisch Centrum
R-ISS	'Revised International Staging System'
Rd	Lenalidomide en dexamethason
sCR	Stringente complete remissie
SD	Stabiele ziekte
TAD	Thalidomide, doxorubicine en dexamethason
TD	Thalidomide en dexamethason
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VAD	Vincristine, doxorubicine en dexamethason
VCD	Bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason
VGPR	Zeer goede partiële remissie
VTD	Bortezomib, thalidomide en dexamethason
VRD	Bortezomib, lenalidomide en dexamethason
VUmc	Vrije Universiteit Medisch Centrum
WHO	'World Health Organization'

8 Referenties

- 1 Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
- 2 Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969;208(9):1680-1685.
- 3 Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986;67(5):1298-1301.
- 4 Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70(3):869-872.
- 5 Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-1571.
- 6 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-2617.
- 7 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-2498.
- 8 Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106(13):4050-4053.
- 9 Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3458-3464.
- 10 Blommestein HM, Verelst SG, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *Eur J Haematol*. 2016;96(2):198-208.
- 11 Zweegman S, Lokhorst HM, Levin MD, et al. Richtlijnen behandeling multipel myeloom 2012. *Ned Tijdschr Hematol*. 2012;9(8):300-320.
- 12 Zweegman S, Lokhorst HM, Levin MD, et al. Richtlijn behandeling multipel myeloom 2015. *Ned Tijdschr Hematol*. 2015;12(8):279-302.
- 13 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-548.
- 14 Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420.
- 15 Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*. 1998;102(5):1115-1123.
- 16 Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4695.
- 17 Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869.
- 18 Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29(8):1721-1729.

Bijlagen

B1 Regio-indeling

Regio Erasmus MC

- Albert Schweitzer Ziekenhuis
- Admiraal De Ruyter Ziekenhuis
- Amphia Ziekenhuis
- Beatrix Ziekenhuis
- Bravis Ziekenhuis
- Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis
- Erasmus MC
- Sint Franciscus Vlietland Groep
- Jsselland Ziekenhuis
- Ikazia Ziekenhuis
- Maasstad Ziekenhuis
- Spijkenisse Medisch Centrum
- Het van Weel-Bethesda Ziekenhuis
- ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen

Regio VUmc

- Bovenij Ziekenhuis
- Esperanz (locatie Waterlandziekenhuis, Westfriesgasthuis en Zaans Medisch Centrum)
- Gelre Ziekenhuizen
- Isala
- Kennemer Gasthuis
- MC Groep
- Noordwest Ziekenhuisgroep
- Rode Kruis Ziekenhuis
- Sint Lucas Andreas Ziekenhuis
- Spaarne Ziekenhuis
- Vrije Universiteit Medisch Centrum
- Ziekenhuis Amstelland

Regio AMC

- Academisch Medisch Centrum
- Antoni van Leeuwenhoek
- Deventer Ziekenhuizen
- Flevoziekenhuis
- Onze Lieve Vrouw Gasthuis
- Slotervaartziekenhuis
- Tergooi

Regio MST

- Medisch Spectrum Twente
- Streekziekenhuis Koningin Beatrix
- ZGT

Regio LUMC

- Bronovo Ziekenhuis
- Diaconessenhuis Leiden
- Groene Hart Ziekenhuis
- HagaZiekenhuis
- Leids Universitair Medisch Centrum
- Medisch Centrum Haaglanden
- Reinier de Graaf
- Rijnland ziekenhuis

Regio MUMC+

- Atrium Medisch Centrum
- Catharina ziekenhuis
- Elkerliek ziekenhuis
- Laurentius ziekenhuis
- Maxima Medisch Centrum
- Maastricht Universitair Medisch Centrum
- Orbis Medisch Centrum
- St. Anna Ziekenhuis
- St. Jans Gasthuis Weert
- VieCuri

Regio Radboudumc

- Canisius-Wilhelmina ziekenhuis
- Jeroen Bosch ziekenhuis
- Maasziekenhuis Pantein
- Radboudumc
- Rijnstate
- Slingeland Ziekenhuis
- Ziekenhuis Bernhoven
- Ziekenhuis Gelderse Vallei

Regio UMCG

- Antonius ziekenhuis
- Diaconessenhuis Meppel
- De Sionsberg
- Martini Ziekenhuis
- MC Leeuwarden
- Ommelander Ziekenhuis Groningen
- Röpcke-Zweers Ziekenhuis
- Universitair Medisch Centrum Groningen
- Wilhelmina Ziekenhuis Assen
- Ziekenhuis De Tjongerschans
- Ziekenhuis Nij Smellinghe
- Treant zorggroep

Regio UMCU

- Diakonessenhuis
- St. Antonius ziekenhuis
- Ziekenhuis St. Jansdal
- Zuwe Hofpoort Ziekenhuis
- Meander Medisch Centrum
- Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Ziekenhuis Rivierenland

B2 Best behaalde respons

Tabel 8.1 Percentage best behaalde respons op primaire behandeling bij patiënten met symptomatisch multipel myeloom in Nederland naar leeftijd bij diagnose en het type chemotherapie, 2014.

Leeftijd	Type chemotherapie	Best bepaalde respons														Totaal
		sCR		CR		VGPR		PR		SD		PD		Onbekend		
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
18-65	Inductietherapie	22	(8)	91	(32)	94	(33)	58	(20)	2	(1)	8	(3)	10	(4)	285
	BD	2	(7)	4	(13)	5	(17)	7	(23)	1	(3)	3	(10)	8	(27)	30
	MPV/MPT/MPR/Rd	0	-	0	-	1	(9)	4	(36)	1	(9)	3	(27)	2	(18)	11
66-70	Inductietherapie	2	(5)	12	(29)	11	(26)	10	(24)	2	(5)	2	(5)	3	(7)	42
	BD	0	-	7	(30)	6	(26)	1	(4)	2	(9)	3	(13)	4	(17)	23
	MPV/MPT/MPR/Rd	0	-	8	(9)	17	(18)	21	(22)	10	(11)	20	(21)	18	(19)	94
>70	Inductietherapie	0	-	0	-	1	(20)	2	(40)	0	-	0	-	2	(40)	5
	BD	0	-	2	(4)	11	(22)	9	(18)	7	(14)	7	(14)	15	(29)	51
	MPV/MPT/MPR/Rd	4	(2)	20	(8)	40	(15)	74	(28)	21	(8)	22	(8)	83	(31)	264

Integraal Kankercentrum
Nederland
info@iknl.nl
www.iknl.nl

